

シンポジウム13
日本毒性病理学会協賛セミナー：
毒性試験における病理ピアレビューの最近の話題

OECD病理ピアレビューガイダンスの解説

寺西宗広(第一三共)
大石裕司(アステラス製薬)、義澤克彦(関西医科大学)、小野寺博志(PMDA)

1

Unclassified

ENV/JM/MONO(2014)30

Organisation de Coopération et de Développement Économiques
Organisation for Economic Co-operation and Development

26-Sep-2014

English - Or. English

ENVIRONMENT DIRECTORATE
JOINT MEETING OF THE CHEMICALS COMMITTEE AND
THE WORKING PARTY ON CHEMICALS, PESTICIDES AND BIOTECHNOLOGY

OECD-GLPのアドバイザー文書 No.16

[OECDガイダンス文書No. 116「Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453 – 2nd Edition」(2012.4) **を補完**]

OECD SERIES ON PRINCIPLES OF GOOD LABORATORY PRACTICE AND COMPLIANCE
MONITORING
Number 16

Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice -
Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology

ENV/JM/MONO(2014)30
Unclassified

2

- Pathology Peer Review (PR)は通常試験計画書に記載し、試験報告書が最終化する前に実施。
- PRの結果は文書化、保管され、意見の相違は合意を通じて解消されるべき。
- 意見の相違がPRで解消されない場合、対処法を試験計画書に記載すべき (別のPRを実施するか、PWG/専門家パネルにより解消)。
- Pathology Working Group (PWG)は試験報告書を最終化する前に実施すべき。
PWGで合意された所見がオリジナル所見と明らかに異なる場合はオリジナル所見を変更すべき。

- PRでOriginal Pathologist (SP)、Review Pathologist (RP)相互の意思疎通を図り、科学的に堅牢な一つの病理報告書を作成すべき。
- Retrospective (事後) PRあるいはPWGが例外的に試験完了 (試験報告書最終化)後に実施される場合があるが、試験完了後に予想外の課題への対応が必要になる場合である。
これにより、結論が変更になる場合には、別の報告書の作成あるいは報告書の変更訂正が適切であり、GLP要件に従い文書化(記録)する必要がある。

Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology (病理組織ピアレビューのGLP要件に関するガイダンス)

Contents (内容)

1. Background (背景)
2. GLP Requirements (GLPの要件)
3. GLP Compliance of Peer Review
(ピアレビューに関するGLP準拠)
4. Summary of Expectations (要請事項の要約)


5

1. Background 背景

1.1. The histopathological assessment of tissue samples is one of the key endpoints of a toxicology study, and the results obtained will contribute substantially to the outcome and conclusions of the study.

組織標本の病理組織学的評価は、毒性試験の主たるエンドポイントの一つであり、その結果は試験の成績や結論に大きく寄与するものである。


6



1.2. Because the assessment of tissue specimens is based upon the expert opinion of the slide reading pathologist, it is common for test facilities to have implemented a **peer review** process whereby a number of slides are assessed by a second pathologist. The process is a means of **assuring the quality and the accuracy of interpretation** and maintaining best practices.

組織標本の評価は、鏡検する病理専門家の専門的見解に基づくため、多くのスライドを第二の病理専門家によって再評価する**ピアレビュー**を導入している試験施設が一般的である。この行為は病理診断における**質と正確さを保証**し、最良性を維持する手段である。

7



1.2. (cont'd)

Although there is **no absolute requirement in the GLP principles to conduct peer review**, most receiving authorities expect that **some level of peer review will be performed**. This document is concerned with the processes used to organise, perform and record the results of this review.

ピアレビューの実施はGLPの原則における絶対要件でないが、申請を受理する多くの規制当局は何らかのピアレビューが実施されることを期待している。このガイダンス文書は、このピアレビューの計画、実施、結果の記録の手続きに関するものである。

8

1.3. The peer review process can lead to changes in the interpretation of the slides and the reported results, and potentially the outcome and conclusions of the study. The purpose of this document is to provide guidance to pathologists, test facility management, study directors and quality assurance personnel on how the peer review of histopathology should be planned, managed, documented and reported in order to meet GLP expectations and requirements.

ピアレビューの実施は、病理標本の解釈と報告された結果、および試験の成績や結論に変更をもたらす可能性がある。この文書の目的は、GLP要件に適合するためには、病理組織のピアレビューをどのように計画し、管理し、文書化して報告すべきかを病理専門家、試験施設管理者、試験責任者、QA担当に提供することである。

9

1.3. (cont'd)

This document is a complement to the guidance provided in section 3.6.3.7 of OECD Guidance Document 116¹, whose focus is on how histopathology peer review should be conducted.

本文書は、病理ピアレビューがどのように実施されるべきかに焦点を当てたものであり、OECDガイダンス No.116のsection 3.6.3.7で示されたガイダンスを補完するものである。

1.4. There may be particular studies where the study sponsor requires that some or all of the slides are reviewed by a specific peer reviewing pathologist.

This may be because the reviewing pathologist is an established expert in a particular field of pathophysiology, or has particular experience of the physiological affects of the test item under investigation.

試験のスポンサーが一部または全部のスライドを特定の病理専門家によるレビューすることを要求する特殊な場合もある。このようなケースは、レビューを行う病理専門家が、特定の病態生理学領域の定評ある専門家であるか、または評価対象の被験物質の影響について専門知識と経験を有していることからであろう。

11

1.4. (cont'd)

This approach allows for consistency of finding terminology and interpretation throughout different studies which are investigating the effects of the same test item. It is acknowledged that relevant experts are not always employed by a GLP facility and consequently it may **not always be possible to perform the peer review in a GLP compliant facility.**

このアプローチは、同じ被験物質の影響を調べるために実施される複数の異なる試験を通して、所見用語と解釈の一貫性をもたらすものである。

周知のように、適切な専門家は常にGLP施設に所属しているとは限らず、したがって、**ピアレビューをGLP準拠施設で実施することが必ずしも可能なわけではない。**

12

2. GLP Requirements GLPの要件

2.1. Any requirements for peer review performed at the test facility or by external consultants, should be **clearly described in the study plan or subsequent study plan amendments**. This should include information on **how the pathology peer review will be planned, managed, documented and reported**.

試験施設内あるいは外部のコンサルタントにより行われるピアレビューの要件のすべては、**試験計画書や、その後に作成される試験計画変更書に明確に記載されなければならない**。この記載には、**病理ピアレビューがどのように計画され、管理され、文書化され、報告されるかに関する情報**を含まなければならない。

13

2.1. (cont'd)

It **should also be stated whether the review will be performed contemporaneously or retrospectively**. If some or all of the above information is **documented in an SOP** a reference to the current version of the SOP would be **acceptable**.

レビューが試験実施中または事後のいずれの時点で実施されるかについても言及すべきである。もしこれらの情報の一部または全部が**SOPで文書化**されている場合は、**現行版のそのSOPを参照しても良い**。

14

2.2. The study plan or subsequent amendments should provide an appropriate level of information to allow reconstruction of how tissues will be selected for peer review whilst allowing **sufficient flexibility** to react to unexpected pathology findings.

試験計画書や、その後に作成される試験計画変更書は、予想外の病理所見への対応のために**十分な柔軟性**を確保すると共に、どのようにピアレビュー対象の組織標本が選択されるかの再現性を保つ情報を、適切に記載すべきである。




柔軟性を確保した記載とは？

15

2.3. If the pathologist that is appointed to perform the peer review is located at a site geographically remote from the site where the study was performed there is **no requirement for them to be formally appointed as a principle investigator**. Because the reviewing pathologist is interpreting data and not generating data it would be appropriate for them to be considered as a contributing scientist.

ピアレビューアーとして指名された病理専門家が、試験の実施された施設から地理的に離れた場所にいる場合でも、**試験主任者(PI)に任命する必要はない**。なぜなら、レビューアーはデータを解釈するが、データを生成しないので、研究に貢献した者 (contributing scientist) として扱うことが適切である。

16




2.3. (cont'd)

The study director maintains ultimate responsibility for ensuring that the peer review process is conducted in accordance with the principles of GLP (see bullets 3.1-3.3).

試験責任者には、ピアレビューの手順がGLPの原則(3.1～3.3項参照)に従って実施されることを確認する最終責任がある。

17



2.4. Details of how the peer review was conducted should be documented and retained within the study file. These activities will include information on the identity of the tissues that were reviewed, when the tissues were reviewed and by whom. Notes made by the peer review pathologist which are used to record observations during the histopathological examination of individual slides do not normally have to be retained in the study file.

ピアレビューがどのように実施されたかの詳細は、文書化し、試験ファイル内に保存されなければならない。これには、どの組織が、いつ、誰にレビューされたかという情報を含める。通常、ピアレビューアーが鏡検中にスライド毎の観察結果を記録するノートは試験ファイルに保存する必要がない。

18

2.5. All correspondence regarding the histopathological evaluation of the slides used for peer review between the sponsor and representatives of the test facility and the peer review pathologist should be retained in the study file, including minutes of teleconferences between the sponsor and the test facility.

ピアレビューにおける病理組織学的評価に関して、スポンサー、試験施設代表者、ピアレビューアーとのやり取りは、スポンサーと試験施設間の電話会談の覚書を含め、全てを試験ファイルに保存すべきである。



・通常、PRでは上述のような文書保存を規定しておらず、「全てのやりとり」に関して施設毎に解釈が異なる可能性

19

2.6. For the purpose of reconstruction, raw data is defined as the documentation described in bullet 2.4 and 2.5. The original histology slides that are assessed by the reviewing pathologist are derived from the test system and meet the definition of specimens. However, the slides and corresponding blocks are needed for the re-construction of the histopathology portion of the study and consequently must be archived for the same duration as the raw data.

2.4および2.5項に示されたものが、再現性を保つための生データである。レビューアーによって評価されたオリジナルの病理組織スライドは、試験系から生み出された標本としての定義に合致するものである。病理スライドと対応するブロックは、試験における病理組織評価部分の再現のために必要であり、生データと同じ期間保存しなければならない。



Bullet 2.4 と2.5 は生データ？
参考資料では？

20

2.7. If the peer reviewing pathologist does not concur with all or some of the conclusions drawn by the original pathologist a **clear, transparent and unbiased process should be implemented to resolve their differences**. This process should be documented within the facility's **SOPs or procedures**.

ピアレビューアーが、試験担当の病理専門家の結論の全てもしくは一部に同意しない場合は、**明確、透明かつ公平な手順で、両者の見解の違いを解決すべき**である。この方法は、施設の**SOPまたは手順書**の中で文書化すべきである。

21

2.8. Where the peer reviewing pathologist's findings were **significantly different** from the original interpretation of the study pathologist, **a description of how differences of interpretation were handled and changes made to the study pathologist's original interpretation should be discussed in the final report**.

ピアレビューアーの見解が、試験担当の病理専門家の元の解釈と著しく異なる場合は、**どのようにこの違いが処理され、どのように試験の病理専門家の元の所見が変更されたかについての説明が、最終報告書において論述すべき**である。



**見解・解釈が著しく異なる場合とは？
どの程度の記載が必要？**

22

2.9. If, despite following procedures designed to resolve any differences of opinion, agreement cannot be reached then an independent expert or panel of experts may be used to resolve the issue. The conclusions of the panel should be clearly documented in the final report.

意見の相違を解決する手順に従ったにもかかわらず、合意が得られなかった場合には、独立した専門家や専門家会議が、問題を解決することができる。この会議の結論は最終報告書に明確に記載すべきである。



別のPRあるいはPWG会議での結論は、試験実施中の場合では最終報告書への記載は可能であるが、事後の場合ではGLPに基づく最終報告書の変更訂正になる？

23

2.10. In most cases where there are no significant differences of opinion it will not be necessary to report in detail the outcome of the peer review in the pathology report or the final report. A simple statement that it was conducted and that the pathology report presents the agreed findings would usually suffice.

多くの場合は、大きな意見の相違がなく、ピアレビューの結果を病理報告書や最終報告書で詳細に報告する必要がない。通常は、レビューが実施されたことと、病理報告書に同意された所見が反映していることの簡潔な陳述書があれば十分である。

24

2.11. There is no requirement for the peer reviewing pathologist to sign the pathology report or the final report. However, in the absence of a signature there is an expectation that the peer reviewing pathologist will sign the statement described in section 2.10. This **statement should be retained in the study file.**

ピアレビューアーが病理報告書あるいは最終報告書に署名する必要はない。しかし、そのような署名がない場合にはピアレビューアーが2.10項に示された陳述書に署名する。この**陳述書は、試験ファイル内に保存すべき**である。

2.12. **The identity and affiliation of the peer reviewing pathologist should be listed in the final report.**

ピアレビューアーの身分と所属は、最終報告書に記載すべきである。



陳述書の報告書添付もOK?

25

3. GLP Compliance of Peer Review

ピアレビューに関するGLP準拠

3.1. The peer review process can lead to changes in the interpretation of histopathology findings that in turn may influence the outcome and conclusion of the study. Consequently, there is an expectation that the peer review should be conducted in compliance with GLP.

ピアレビューの実施は、病理組織学的所見の解釈の変更をきたす可能性があり、試験の成績と結論に影響を与えることがある。そのため、**ピアレビューはGLPに準拠して実施されるべき**である。

26

3.1. (cont'd) However, it is recognised that for the peer review to be of scientific value it has to be conducted by a person with the appropriate specialist experience and expertise; consequently that may necessitate the use of acknowledged experts in particular fields who do not work within a GLP test facility.

ピアレビューの科学的価値を担保するためには、適切な専門家としての知識と経験を有する人物によって実施されるべきであり、したがって、結果的にGLP試験施設に所属しない特定分野における認知された専門家に依頼する必要性が生じることがある。

27

3.1. (cont'd) **When a decision is made to perform pathology peer review in a non GLP facility it should be justified and recorded within the study plan and final report.** Alternatively consideration should be given to whether it would be more appropriate for the pathologist who conducts the peer review to perform their review at the test facility that conducted the study.

非GLP施設でピアレビューを実施する際には、試験計画および最終報告書において、そのことの妥当性と実施事実を記載されるべきである。試験を実施した試験施設内でピアレビューアーがレビューを行う方がより適切であることを考慮すべきである。



通常、PRがGLPか非GLPか、また、後者の場合その妥当性について、試験計画、最終報告書への記載はしていない

28

3.1. (cont'd) This would remove the need to transfer histopathology slides from one site to another and would also allow the peer reviewing pathologist to perform their work under the umbrella of an established GLP quality system. In such circumstances there is an expectation that the peer reviewing pathologist would receive an appropriate level of training in the relevant facility procedures.

そうすれば、病理組織スライドを施設間で移動する必要はなくなり、ピアレビューも確立されたGLP制度の下で実施することが可能となる。そのような場合は、ピアレビューが関連する施設手順に沿って適切なレベルの教育訓練を受けることが望まれる。

29

3.2. The study director will be making a statement concerning the extent to which their study complies with GLP. **If electing to utilise a non-GLP organisation for peer review the study director needs to be satisfied that the peer review process is sufficiently well managed, and that peer review data is of adequate quality.** Key elements to consider include, but are not necessarily limited to:

試験責任者は、試験がGLPに準拠している旨の陳述書を作成する。**ピアレビューが非GLP組織で実施される場合、試験責任者は、ピアレビューの手順が十分管理され、そのレビューデータが適切な品質であるように維持する必要がある。**考慮すべき重要な項目は下記に示すが、必ずしもこれらに限らない。

30



3.2.1. Evidence of experience/expertise of the reviewing pathologist.

レビューアーの経験と専門性に関する証拠。


3.2.2. A review of the facility's SOPs or a documented agreement that the peer reviewing pathologist will use the test facilities SOPs and procedures.

試験施設のSOPの概説、またはピアレビューアーが試験施設のSOPと手順に従うことに同意した文書。

3.2.3. Chain of custody of samples and associated paperwork.

標本および関連文書の管理過程。

31



3.2.4. Security of samples and documents whilst at the peer reviewing pathologists facility

ピアレビューアーの施設における標本と文書の保管状況。

3.2.5. Validation of any computer applications (if applicable).

(必要に応じた)コンピューターアプリケーションの検証。

3.2.6. Adequate quality assurance activities which may include an audit of the premises and equipment used by the reviewing pathologist.

レビューアーが使用する施設および設備の監査を含む、適切な品質保証措置。

32

3.3. If the peer review has been conducted in a non-GLP facility then this should be documented within the study director's statement.

ピアレビューが非GLP施設で実施された場合、この事実は、試験責任者の陳述書に記載されるべきである。

33

4. Summary of Expectations 要請事項の要約

4.1. Peer review of histopathology is an important part of the process which ensures the quality of the interpretation of study results and can have a significant impact on the study outcome. It is therefore essential that peer review procedures are planned, conducted, documented and reported such that the integrity of the regulatory study is not compromised and activities can be fully reconstructed and verified.

病理組織学的所見のピアレビューは、試験結果の解釈の質を保証し、試験成績に大きな影響を与え得る重要な行為の一つである。したがって、ピアレビューの手順は、規制に基づく試験の完全性が損なわれず、一連の行為が完全に再現・検証可能であるように、計画し、実施し、文書化し、報告することが必要である。

34

4.1.1. Histopathology peer review activities should be described within the study plan or subsequent amendments.

病理組織学的所見のピアレビューの実施は、試験計画書や試験計画の変更書に記載されるべきである。

4.1.2. Documentation of the peer review should describe the tissues and documents examined by the peer review pathologist. Reporting of the peer review should be sufficiently detailed to allow reconstruction of the process and of the opinions expressed.

ピアレビューの記録には、レビューアーにより検討された組織や文書を記載されなければならない。ピアレビューは、その手順や意見が再現できるように十分詳細に報告されるべきである。

35

4.1.3. There should be documented procedures that describe how any differences of opinion will be resolved.

意見の相違をどのように解決するかについて説明した手順は文書化されるべきである。

4.1.4. Any differences of interpretation that result in a significant change of the study pathologist's original interpretation should be discussed in the final report.

試験の病理専門家の元の解釈の大幅な変更をもたらすような相違は、最終報告書において論述されるべきである。

4.1.5. The identity and affiliation of the peer reviewing pathologist should be clearly stated in the final report.

ピアレビューを行う病理専門家の身分と所属は、最終報告書において明確に記載されるべきである。

36

OECD病理ピアレビューガイダンス運用への要望

本ガイダンスは実際には現在欧米で実施されている病理ピアレビューの実態をほぼ追認したものとなっている。

また、2010年4月にPMDAから日本製薬協、安研協、JSQA、JSTPに提示された指導案骨子にも沿ったものとなっている。

一方で、細部では欧米で通常実施される病理ピアレビューの実情と異なる点もある。

37

OECD病理ピアレビューガイダンスに関する疑問・懸念(1/2)

- 試験計画書/変更書の予想外の病理所見への対応のための柔軟性を確保した記載とは？
- PRにおける病理組織学的評価に関するスポンサー、試験施設、ピアレビューアーとのやりとりの文書の保存の解釈が異なる可能性がある。
- Bullet 2.4と2.5は生データ？参考資料では？
- SPとRPの見解が著しく異なる場合とは？また、この場合、最終報告書ではどの程度の記載が必要か？

38

- 別のPRあるいはPWG会議での結論は、試験実施中の場合では最終報告書への記載は可能であるが、事後の場合ではGLPに基づく最終報告書の変更訂正になる？
- PR陳述書は試験ファイルに保存すべきとあるが、病理報告書/最終報告書への添付も可か？
- 通常PRがGLPか非GLPか、また、後者の場合その妥当性について、試験計画、最終報告書への記載はしていない。

PRの実情を勘案した、日米欧当局間で差異のないガイダンスの運用を期待したい。

OECD pathology peer review guidance

○寺西 宗広¹, 大石 裕司², 義澤 克彦³, 小野寺 博志⁴

¹第一三共(株)葛西研究開発センター, ²アステラス製薬(株)安全性研究所, ³関西医大病理学第二講座,
⁴(独)医薬品医療機器総合機構

○Munehiro TERANISHI¹, Yuji OISHI², Katsuhiko YOSHIZAWA³, Hiroshi ONODERA⁴

¹Kasai RD Center, Daiichi Sankyo Co., Ltd., ²Drug Safety Research Labs, Astellas Pharma Inc., ³Dep. of Pathol. II, Kansai Medical University,
⁴Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA)

OECD病理ピアレビューガイドランス「OECD No. 16 Advisory Document of the Working Group on Good Laboratory Practice-Guidance on the GLP Requirements for Peer Review of Histopathology」では、毒性試験における病理ピアレビュー (PPR)の必要性、病理ピアレビューアーの専門性、PPRを実施する場合の計画・管理・文書化・報告について記載され、「Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, Supporting Test Guidelines 451, 452 and 453, 2nd Edition」のPPR部分を補完する。PPRは毒性試験の主たるエンドポイントたる病理組織学的評価の質と正確性を保証する手段であり、病理担当責任者 (SP) の評価に対する別の病理専門家 (RP) による再評価である。PPRを実施する場合は試験計画書/変更書に記載し、その計画 (試験実施中か事後か、誰が実施するか) ・管理・文書化・報告を適切に行う必要がある。RPは試験主任者 (PI) ではなく、SPが当該試験の病理データに対する責任を有する。試験責任者 (SD) はPPRが出来るだけGLP原則に則り実施されることを確認する責任があり、PPRをGLP施設で実施しない場合はSDの陳述書に記載する必要がある。また、RPがGLP施設に所属しない場合はGLP施設の手順に従って実施することも可能である。RPとSPとで意見が一致しない場合の対応はSOP等に定め、最終報告書で論述すべきである。多くの場合はRP、SP両者間で大きな相違はなく、最終報告書に両者合意の所見が反映されている旨のRP署名入りの簡単な陳述書があればよく、試験ファイルに保存する必要がある。意見相違が解決されない場合は病理専門家会議 (PWG) によって解決を図ることが可能であるが、その結論を最終報告書に記載する必要がある。本ガイドランスの基本事項は現在欧米で実施されているPPRと類似しているが、細部ではPPRの実態と異なる部分があり、当局間で運用に相違が生じる可能性も考えられる。現在欧米で実施されているPPRの実態を反映した、日米欧当局間で差異のない運用を期待する。 |||7146|||S078_S13-2_7146_1.doc|||